

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1945

1944

THESE

N°

398

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Madeleine FOUCAUD, née DUFAY

Née le 11 Avril 1919, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le... 30 OCT. 1944.... 19..

LE
TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE
PAR LES
DÉRIVÉS HYDANTOÏNIQUES

(État actuel de la question)

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1945

Nom du Candidat : **FOUCAUD.**

Nom de jeune fille: **DUFAY.**

Prénom : **Madeleine.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

FOUCAUD, née DUFAY (Madeleine)

— Le traitement de l'épilepsie par les dérivés hydantoïniques. (Etat actuel de la question). — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FOUCAUD, née DUFAY (Madeleine)

— Le traitement de l'épilepsie par les dérivés hydantoïniques. (Etat actuel de la question). — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FOUCAUD, née DUFAY (Madeleine)

— Le traitement de l'épilepsie par les dérivés hydantoïniques. (Etat actuel de la question). — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FOUCAUD, née DUFAY (Madeleine)

— Le traitement de l'épilepsie par les dérivés hydantoïniques. (Etat actuel de la question). — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Madeleine FOUCAUD, née DUFAY

Née le 11 Avril 1919, à Paris.

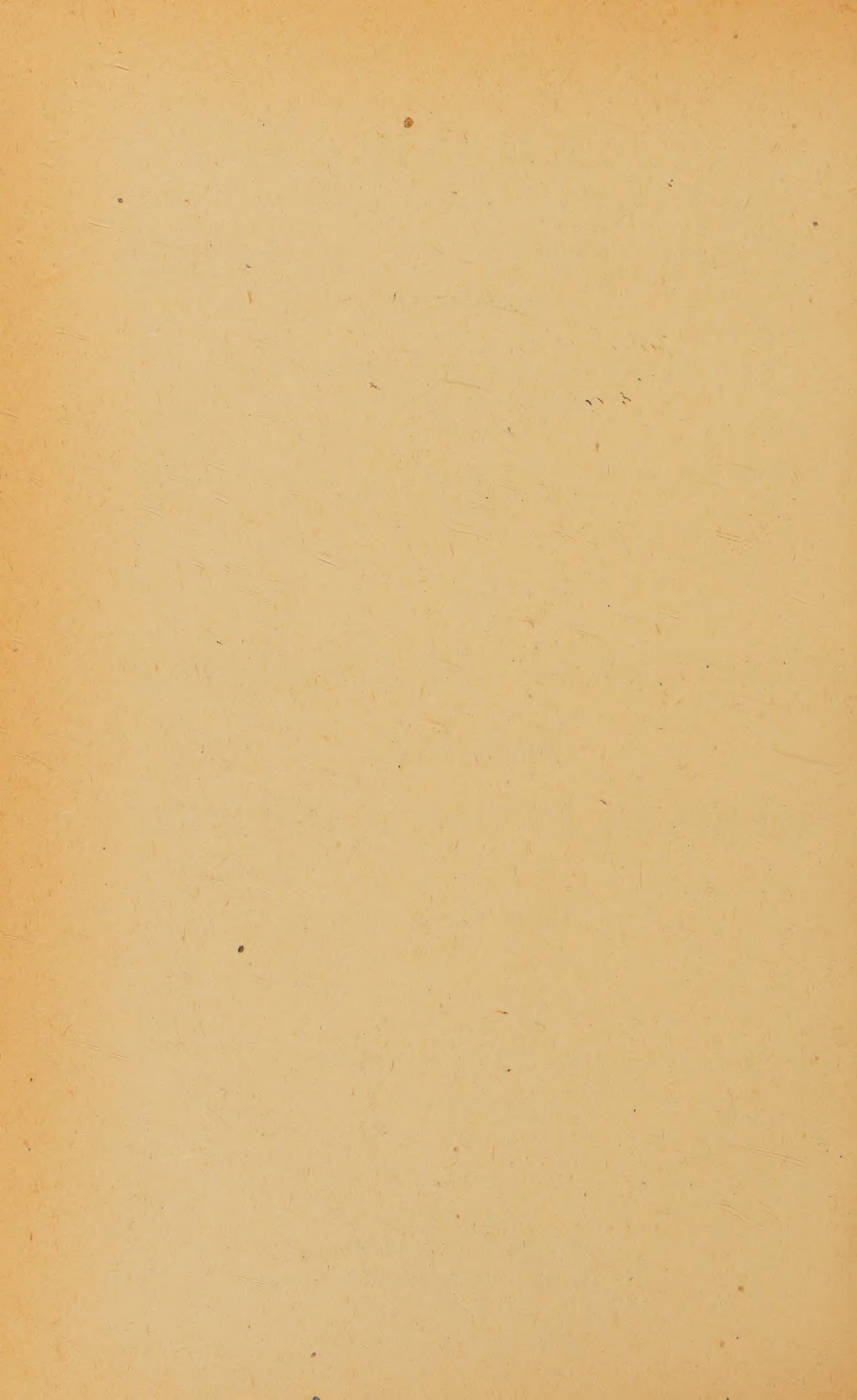
Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

LE
TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE
PAR LES
DÉRIVÉS HYDANTOÏNIQUES

(État actuel de la question)

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1945



DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN BAUDOUIN

ASSESEUR LEON BINET

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEBRE (R.).
Clinique des maladies des enfants	LEMIERRE.
Clinique des maladies infectieuses	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	GUILLAIN.
Cliniques médicales	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique	P.-VALLERY-RADOT.
	VILLARET.
	VINCENT (Cl.).
Clinique de Neuro-chirurgie	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Cliniques obstétricales	VELTER.
Clinique ophtalmologique	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SENEQUE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LOEPER.
Clinique thérapeutique médicale	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique urologique	LIAN.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAMPY.
Histologie	

Hydrologie thérapeutique et climatologie
 Hygiène et clinique de la première enfance
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physiologie
 Physique médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

MM.
BESANÇON (Justin).
CATHALA.
JOANNON.
DUVOIR.
BRUMPT (E.).
PETIT-DUTAILLIS.
BENARD (Henri).
CHABROL.
BAUDOUIN.
HAZARD.
BINET (Léon).
STROHL.
MOULONGUET.
AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. **DOGNON** (*Physique médicale*), **GAILLARD** (*Parasitologie*),
GIROUD (*Histologie*), **JAYLE M.** (*Chimie médicale*),
LAROCHE G. (*Médecine générale*), **OLIVIER** (*Anatomie*), **VERNE** (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. N...
Anatomie pathologique . . .	DELARUE. Mlle GAUTHIER- VILLARS.
Bactériologie . . .	BONNET.
Chimie médicale .	N...
	AMELINE. FEVRE. FUNCK- BRENTANO. MENEGAUX.
Chirurgie générale	PATEL. SICARD. N... N... N... N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
	BARIETY. BERNARD (Et.).
Médecine générale	BOULIN. BROUET. CACHERA. COSTE. DELAY. GARCIN.

	MM.
	DE GENNES. HAGUENAU. LELONG.
Médecine générale	LENEGRE. MARCHAL. MOLLARET. MOUQUIN. SOULIE.
Médecine légale .	DESOILLE. DIGONNET.
Obstétrique . . .	LACOMME. SUREAU. N...
Ophthalmologie . .	RENARD.
Oto-rhino- laryngologie . . .	HALPHEN.
Parasitologie . . .	LAVIER
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale . .	LEMAIRE.
Pharmacologie . .	Mlle J. LEVY. N...
Physiologie . . .	RICHET. N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.).
Thérapeutique . .	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT.

	MM.		MM.
Clinique	} GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale }	ALAJOUANINE.
chirurgicale .			CHEVALLIER.
			LAROCHE Guy.
Clinique			MOREAU.
obstétricale . .	ECALLE.	Clinique	
		urologique . . .	FEY.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture . . .	N...	Stomatologie . . .	DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX- LEBARD.		

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	A. HAHN.
Bibliothécalres	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

En témoignage de toute ma tendresse.

A MA MERE

A MON PERE

Vers qui, en ce jour où s'achèvent mes études médicales, vont mes pensées de profonde et affectueuse reconnaissance, pour tout le dévouement et la bonté dont ils m'ont entourée.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec mes sentiments de respectueux attachement.

A MA SŒUR ET A MON FRÈRE

*A vous que je retrouve mêlés à
tout ce qui fit la douceur de mon
passé et auxquels me lient mes plus
lointains souvenirs d'enfance et de
jeunesse.*

A MON PARRAIN
MONSIEUR AUGUSTE ARNAUD

*Dont la bonté et la générosité
m'ont toujours touchée et que j'as-
sure ici de toute mon affection.*

A MON BEAU-FRERE
LE DOCTEUR PIERRE BARBIER

A MES TANTES ET A MES ONCLES

A MON AMIE
IRÈNE BORDES-SUE

*A laquelle m'unit une intime ami-
té.*

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

*Qui m'ont aimée, aidée ou proté-
gée.*

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Médecin-Chef de l'Hôtel-Dieu
Professeur de la chaire de Pathologie expérimentale
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire le
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse et que je prie
de croire à ma respectueuse grati-
tude.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
MEMBRES DE MON JURY DE THESE

*En leur demandant la plus gran-
de bienveillance à mon égard.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE GEARD

*Qui m'a inspiré l'objet de cette
thèse et m'a fait profiter de ses
observations cliniques.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de toute ma reconnaissance
et de ma vive sympathie.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUME LOUIS

Ancien Directeur de l'Ecole de Médecine de Tours
Chirurgien de l'Hospice Général Brétonneau

*Qui a guidé mes premiers pas en
Médecine.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

Hommage respectueux.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Le praticien non spécialisé a souvent l'occasion de voir des cas d'épilepsie. Cette affection pose un problème thérapeutique qui ne paraît pas encore avoir reçu de solution : la multiplicité des méthodes proposées en est la meilleure preuve. C'est pourquoi le corps médical accueille avec une certaine réserve les produits que, périodiquement, les chimistes et les physiologistes lui proposent.

Il semble cependant que le traitement de l'épilepsie ait fait, avec l'introduction des bromures, un réel progrès. Mais les phénomènes d'intolérance, les difficultés de la posologie, les échecs aussi, il faut bien le reconnaître, ont fait que la recherche s'est poursuivie. Les barbituriques ont alors été expérimentés, avec des effets des plus encourageants. Mais là encore l'inégalité des résultats, la toxicité des produits, expliquent que, loin de se contenter d'une thérapeutique intéressante, mais non parfaite, les psychiatres et les neurologues aient accueilli d'autres méthodes et les aient expérimentées sur une large échelle. La dernière en date est celle qui utilise l'hydantoïne et ses sels, expérimentés sur l'animal dès 1936, essayés en clinique d'abord en Amérique puis, dès 1939, en France par BAUDOUIN, PAGNIEZ et PLICHET. De-

puis cette date, les observations se sont multipliées, et l'on peut aujourd'hui mesurer toute la valeur d'une médication que plusieurs années d'expérience permettent de bien juger.

Ne nous destinant pas particulièrement à la psychiatrie, nous n'avons pas l'intention de faire une thèse spécialisée. Nos buts sont plus modestes : ils se limiteront à faire de cette étude une mise au point des travaux expérimentaux et cliniques effectués tant en France qu'à l'étranger (en particulier aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et en Suisse), et à en déduire ce qu'on est en droit d'attendre d'une méthode intéressante, mais non encore parfaite. Dans la série des sels d'hydantoïne, certains sont efficaces mais toxiques, d'autres ont été nouvellement proposés pour remédier à cet inconvénient. La série des préparations n'est pas close, et l'on peut s'attendre à ce que d'ici peu soit préparé un produit réunissant les avantages de l'hydantoïne tout en en réduisant les inconvénients.

Nous avons adopté le plan de travail suivant : après un historique de la question qui, bien que ne remontant guère au delà de six ans, est déjà très chargé de travaux importants, parmi lesquels les Français se sont fait une large place, nous résumerons les recherches chimiques et pharmacodynamiques qui permettent de bien caractériser le produit qui nous occupe. Nous verrons ensuite, avec le mode de conduite du traitement et la posologie, les résultats qu'on peut attendre; quels en sont les effets humoraux, en particulier hématologiques. Cette question a été peu traitée, et nous avons eu la chance d'être mis au courant des travaux de M. le Docteur BOLLER, de Zurich, que nous remercions ici.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

C'est en 1938 que MERRITT et PUTNAM, de Boston, établirent expérimentalement sur l'animal les propriétés anticonvulsivantes du sel sodique de la 5-5 diphényl hydantoïne à une dose relativement peu toxique et peu hypnotique. Ces effets intéressants incitèrent immédiatement les chercheurs à expérimenter cette substance chez l'homme. Déjà en 1938, on avait préparé en Suisse des corps hydantoïniques de constitution analogue. A ce moment, BOLLER étudia les effets antiépileptiques des substances appelées au laboratoire N4, N5, N4B, N60 et T.N. 253, qui, à ce moment, présentaient beaucoup d'inconvénients en provoquant des symptômes associés. Les recherches se poursuivirent et aboutirent à la préparation d'un nouvel hydantoïnite qui put bientôt être introduit en thérapeutique humaine.

Peu après la parution des travaux expérimentaux américains, le nouveau médicament fut essayé en clinique. La statistique américaine donne, sur un grand nombre de cas étudiés, un chiffre extrêmement élevé de succès. Sur 595 cas traités, 404 furent nettement améliorés par la diphénylhydantoïne (Reports of the Council in *Journ. Am. Med. Assoc.*, du 4 novembre 1939, p. 1.734). En 1940, LENNOY résumait les résultats obtenus avec le nouveau produit dans les cliniques américaines : tous

montraient que, grâce à une posologie rigoureuse, la plupart des malades étaient améliorés d'une façon « éclatante ». Un certain nombre se montraient réfractaires, et quelques rares cas ont été aggravés. En particulier les équivalents et les crises graves ont été favorablement influencés, alors que le « petit mal » s'est plutôt montré réfractaire. La durée des essais rapportés variait de deux mois à deux ans au plus.

Les expériences faites en Europe avec le nouveau corps ne parurent pas si pleines de promesse. Sur 520 cas dont nous avons pu trouver les observations dans 9 études anglaises, suisses, danoises, italiennes et hongroises, nous trouvons signalés 26 cas de symptômes toxiques, 85 échecs totaux, 132 succès relatifs, et 116 cas de disparition complète des crises. Ces différents travaux apportent d'ailleurs des conclusions divergentes, les uns signalant des effets toxiques dans $1/5^e$ des cas, d'autres une guérison totale dans plus de 50 % des cas. On peut expliquer cette absence de concordance par le fait que le traitement s'appliquait à un matériel humain non homogène, le diagnostic d'épilepsie paraissant dans certains cas peu probant, en tous cas assez disparate au point de vue nosologique. Enfin les conditions d'expérience paraissaient très diverses, tant au point de vue de la posologie que des médications associées, de la durée du traitement, des diverses préparations, de leur administration à des malades diversement traités antérieurement.

D'ailleurs, dans cette littérature initiale on trouve peu d'indications sur le mode d'emploi du nouveau médicament. En général on préconisait de ne l'utiliser que dans les cas ayant résisté aux médications usuelles. Quelques auteurs ont utilisé une combinaison du sel d'hydantoïne avec le brome ou de petites doses de luminal, et ont ainsi obtenu des effets des plus satisfaisants. En Italie on décrit des cas dans lesquels les corps hydantoïques res-

taient inactifs, jusqu'à une certaine concentration dans l'organisme, mais qui au delà de cette limite se montraient extrêmement efficaces. C'est pourquoi les auteurs recommandèrent-ils, en cas de résultats peu satisfaisants avec de petites doses de diphénylhydantoïne, de poursuivre le traitement et d'élever les doses, jusqu'à ce que des symptômes toxiques apparaissent. A ce moment les quantités doivent être maintenues ou abaissées. La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître qu'aucune action n'est en effet obtenue dans les premiers jours du traitement. Ainsi, chez des épileptiques antérieurement traités, il est indiqué de donner progressivement les sels d'hytanoïne pendant au moins une semaine, tout en conservant l'ancienne médication, qui est ensuite lentement abandonnée. La substitution a lieu en une à deux semaines. La méconnaissance de cette méthode risque d'amener une recrudescence des crises et un état de *status epilepticus*. Tout porte à croire que les cas de mort relatés au début d'une médication par la diphénylhydantoïne, telle l'observation de COOPE et BURROWS, sont dus à un changement trop brusque ou à un abandon trop rapide de l'ancien traitement au profit du nouveau.

D'après les travaux américains, la dose moyenne adoptée a été par jour et pour l'adulte de 0 gr. 3 de diphényldantoïnate de soude. Dans certains cas, elle fut élevée sans complications à 0 gr. 6. Des doses plus élevées ne sont généralement pas supportées; elles provoquent des phénomènes d'intolérance.

Dans la littérature, les symptômes toxiques et les intolérances ont pris une grande place. Les symptômes toxiques décrits étaient des troubles gastro-intestinaux, des manifestations nerveuses et psychiques, des réactions allergiques et des perturbations métaboliques.

Le plus souvent les signes *gastro-intestinaux* consistent en nausées, vomissements, manque d'appétit, plus

rarement diarrhée. Ils ont été attribués à la forte alcalinité du diphénylhydantoïate de soude, dont le pH en solution aqueuse saturée atteint 11 : 7. C'est pourquoi on a cherché à donner le médicament après le repas, l'estomac étant rempli, ou encore enrobé d'une capsule résorbable seulement dans le grêle; enfin on a préconisé l'ingestion de boissons acides, tel que le jus de citron.

Les manifestations *nerveuses* et *psychiques* sont bien moins fréquemment signalées; elles existent cependant dans un certain nombre d'observations. Il s'agit surtout de tremblement fin, de vertiges, d'ataxie, d'insomnie, d'états d'agitation allant jusqu'aux hallucinations et à la perte de contrôle psychique, plus rarement de somnolence. Ces états ont été signalés non seulement après des doses élevées, 0 gr. 5 et davantage par jour, mais aussi à des doses ne dépassant pas 0 gr. 3. Dans l'ensemble, et malgré un aspect alarmant, ces manifestations ont eu une évolution bénigne et ont toujours disparu après diminution des doses. Nous n'avons pas trouvé de cas d'atteinte neurologique ou psychiatrique grave et durable. Une observation concernait une hémiparésie à la suite de l'ingestion de diphénylhydantoïne. Mais n'ayant pu consulter le travail original de BLAIR et DONALD, nous ne savons pas s'il s'agissait d'un état post-paroxystique ou d'une véritable manifestation toxique médicamenteuse.

Parmi les troubles *métaboliques* signalés, on a décrit des lésions hépatiques avec urobilinogénurie et ictère, albuminurie, atteinte hématologique dans le sens d'une action dépressive sur l'hématopoïèse médullaire avec tendance à la granulopénie et anémie secondaire, dans d'autres cas leucocytose. Mais ces observations restent isolées, et d'ailleurs ne paraissent pas avoir été très sérieusement étudiées au point de vue clinique. L'observation de KIMBALL est d'un intérêt particulier, car elle concerne l'appar-

rition d'une gingivite dans 51 % des cas traités. L'aspect pseudo-scorbutique de ces lésions a incité cet auteur à les mettre en relation avec un trouble du métabolisme de la vitamine C. En Europe on a signalé à plusieurs reprises cette atteinte gingivale, moindre. Aussi ZANELLO donne-t-il, bien qu'avec une fréquence préventivement, à ses malades chaque jour le jus de deux citrons.

Le quatrième groupe des manifestations toxiques concerne les réactions *allergiques*, tels qu'exanthème scarlatiniforme ou urticarien, enanthème avec prurit intense, souvent élévation thermique, pouvant atteindre 40°, le plus souvent associée à de l'éosinophilie. Le tableau clinique rappelle alors celui de l'exanthème par luminal ou par nirvanol. Les symptômes éclatent brusquement, sans aucun prodrome, quelques jours après le début du traitement, et disparaissent tout aussi brusquement dès la suspension de celui-ci. Les auteurs italiens pensent que ces phénomènes d'hypersensibilité pourront être évités par la reprise très progressive du médicament : ils ne constitueraient donc pas une contre-indication au traitement.

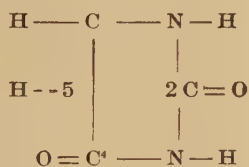
Quelques auteurs ont considéré comme contre-indications au traitement de l'épilepsie par la diphénylhydantoïne l'âge avancé, la faiblesse organique, des lésions cardiorénales, l'hypertension artérielle. Cependant on ne possède guère d'expérience clinique confirmant cette hypothèse. ROBINSON décrit une tentative de suicide chez un homme de 25 ans ayant absorbé 45 capsules de diphénylhydantoïne de soude, ce qui représente une dose de 4 gr. 5. On a observé du tremblement, de la somnolence, une perte de conscience de 11 jours, au bout desquels le malade fut hospitalisé dans le coma. Des injections de coramine et de strychnine le rétablirent, les seules séquelles étant une céphalée et des mictions fréquentes, qui disparurent en quelques jours.

CHAPITRE III

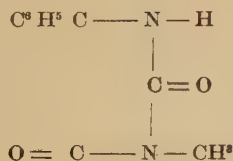
ETUDE CLINIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Le nouvel anticonvulsivant qui nous occupe a été préparé sous différents noms par de nombreuses firmes. Ces diverses spécialités renferment un sel d'hydantoïne qui en constitue le principe actif. Voici les principaux de ces sels :

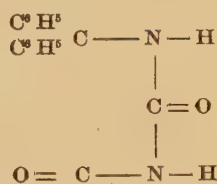
Hydantoïne :



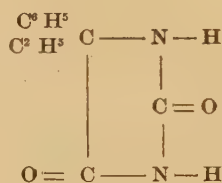
5,5 — Phényléthyldantoïne :



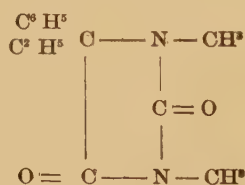
5,5 Diphénylhydantoïne :



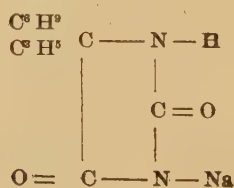
5,5 phényléthyl-3-méthylhydantoïne :



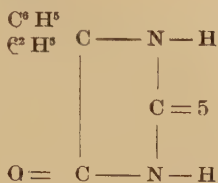
5,5 phényléthyl-1,3 diméthylhydantoïne :



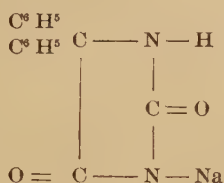
5,5 Cyclohexenylallylhydantoïne :



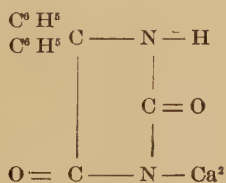
5,5 phényléthylthiohydantoïne :



5,5 diphénylhydantoïne de soude :



5,5 diphénylhydantoïne de calcium :



Enfin, tout récemment, on a préparé une monophénylhydantoïne moins toxique et pour laquelle des expériences cliniques sont en cours.

Actuellement le produit le plus utilisé est le *diphénylhydantoïne de soude*, poudre blanche cristallisée, inodore, de saveur amère, soluble dans l'alcool et l'acide acétique, pratiquement insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole et le benzol, très peu soluble dans l'eau. Les solutions aqueuses présentent une certaine opalescence, un dépôt cristallin, qui se dissout à pH = 11,7. L'addition

d'acide acétique à la solution aqueuse fait précipiter la 5,5-diphénylhydantoïne, qui fond par destruction lorsqu'elle est portée à 293-299°C.

On a mis au point une méthode de titrage biologique du diphénylhydantoïate de soude, qui est détruit en présence de barbituriques (KOZELKA). La 5,5 diphénylhydantoïne est également une poudre blanche inodore, sans saveur, insoluble dans l'eau, de réaction neutre.

C'est surtout en Amérique que le produit a été étudié au point de vue pharmacologique. Les résultats concordent avec ceux de GANDOLFI, et peuvent se résumer comme suit : l'administration à l'animal de diphénylhydantoïate de soude provoque une hypotension périphérique intense (de 31 à 65 %), avec augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoires. A forte dose on obtient un ralentissement de la respiration allant jusqu'à l'arrêt total, par inhibition vagale, relâchement de la musculature lisse, aussi bien in vivo que sur l'utérus et l'intestin isolés. Même à la dilution de 1 : 100.000 la substance a une action toxique sur le cœur de grenouille. KNOEFEL a établi un certain parallélisme entre la dose et l'élévation du seuil de contraction ainsi que la durée de l'action, à la suite d'une dose unique donnée à l'animal. Il a été également trouvé une élévation de l'excitabilité des réflexes spinaux chez les animaux entiers et les animaux dont la moelle avait été sectionnée. Les fortes doses ont provoqué des convulsions avec une rigidité musculaire durable. Des convulsions provoquées expérimentalement par la cocaïne ou la strychnine n'ont pas été influencées par le diphénylhydantoïate de soude. GANDOLFI, de son côté, a observé que des convulsions survenaient après injection intra-musculaire d'une solution aqueuse à la dose de 0 gr. 25 de produit par kilo de poids du corps : après une période initiale de somnolence apparaissaient régulièrement des convulsions toniques renouvelées. De

même, les crises provoquées par le camphre, le cardiazol ou la toxine tétanique n'ont pas été influencées par le diphénylhydantoïate de soude. Les auteurs hongrois ont décrit des expériences sur l'animal préalablement traité par la diphénylhydantoïne afin de présenter une lésion du foie et une augmentation de la bilirubinémie; l'administration simultanée de diphénylhydantoïne (0 gr. 1) et de thiosulfate de soude 0 cc. 5) a évité l'apparition de l'hépatite et de l'hyperbilirubinémie.

De ces divers travaux il ressort que le diphénylhydantoïate de soude n'est pas aussi toxique que le luminal. Ce dernier est surtout dangereux pour son action sur le système nerveux; cependant l'action mortelle des hautes doses s'exerce par une perturbation directe sur la circulation et la respiration. L'action spasmodique de la diphénylhydantoïne se distingue dans son mécanisme de celle du luminal. Celui-ci agit comme spasmodique sur les crises épileptiques, tétaniques et les convulsions provoquées, alors que la diphénylhydantoïne demeure sans effet sur l'épilepsie expérimentale. Cependant elle présente une action spasmodique intense sur la musculature, et sur les vaisseaux. C'est pourquoi elle est susceptible de présenter d'autres indications, telles qu'asthme bronchique, migraine, etc...

Nous avons vu que le produit était susceptible de provoquer des complications gingivales. Aussi a-t-on étudié l'influence de la diphénylhydantoïne sur le métabolisme de la vitamine C. GRUHYT, MERRITT et FORSTER, GANDOLFI, ont cherché à établir une relation entre ces faits, tandis que KIMBALL et, tout dernièrement, FRANKEL, ont pensé qu'il s'agissait d'une chute de l'ascorbémie au cours du traitement. DRAKE, GRUBER et HAURY, dans une série d'expériences très concluantes, ont montré que l'administration orale d'une dose unique de diphénylhydantoïne provoquait chez le rat une augmentation de l'éli-

mination urinaire d'acide ascorbique, le maximum étant atteint au 4^e jour, la normale étant réalisée au 5^e, 7^e jour. Le taux des divers organes en vitamine C diminuait parallèlement. Ces constatations seraient utiles à vérifier chez l'homme soumis à un traitement prolongé par la diphénylhydantoïne.

Le mode de résorption et d'élimination du produit ingéré est encore mal connu. KOZELKA et HINE ont observé que les malades recevant 0 gr. 3 de substance par jour éliminaient par les urines en 24 heures de 2 à 15 mmgr., la concentration sanguine atteignant 2 à 6 mmgr. %. Les concentrations relatives de diphénylhydantoïne donnée à la dose de 0 gr. 05 par kg chez le lapin ont été par ordre régressif, selon ces mêmes auteurs, trouvées au niveau du foie, du cerveau, des reins, du sang, des muscles. Quatre heures après l'administration du produit, la concentration rénale, cérébrale et hépatique diminue déjà, alors que le taux sanguin demeure fixe.

CHAPITRE IV

RESULTATS DU TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE PAR LA DIPHENYLHYDANTOINE

La série de malades dont les dossiers nous ont été communiqués comprenait 67 cas, les uns déjà antérieurement traités, d'autres soignés pour la première fois. Tous les malades ont été soigneusement examinés avant le début du traitement, et très strictement surveillés au cours de celui-ci : détermination mensuelle du tableau hématologique, de la vitesse de sédimentation globulaire, de la viscosité sanguine, du taux d'albumine et de globuline du sérum. De plus, des analyses d'urine ont été effectuées à intervalle régulier.

40 cas portaient le diagnostic d'épilepsie essentielle. Dans quelques cas le diagnostic n'avait pu être posé que par exclusion. Les 27 autres malades montraient une épilepsie symptomatique, 8 fois après choc obstétrical, 7 fois après une atteinte infantile, méningite, rachitisme, poliomyélite, coqueluche; 9 fois à la suite d'un traumatisme cérébral. Dans la plupart des cas l'épilepsie était déjà ancienne, et avait été traitée pendant des mois par un traitement médicamenteux, surtout sous forme de bromure et luminal associés. Un seul cas n'avait pas été traité et a été soumis d'emblée à une association de di-

phénylhydantoïne 0 gr. 1, de luminal et d'éphétonine, avec des résultats excellents.

50 des 67 malades présentaient une atteinte importante, dont 13 oligophrénies. Tous les âges étaient représentés, avec une prédominance de 15-20 ans et de 30-40 ans. La durée du traitement par les sels d'hydantoïne a varié de 8 à 10 jours, la cure ayant pu être interrompue par suite de phénomènes d'intolérance, ce qui a eu lieu dans 3 cas, jusqu'à un mois dans 5 cas, 2 à 6 mois dans 12 cas, 6 à 12 mois dans 15 cas, plus d'un an dans 24 cas, plus de 2 ans dans 7 cas, avec un maximum de 5 ans.

Le plus souvent l'hydantoïne a été associée à d'autres médicaments, chez 20 malades à du brome, chez les autres à du luminal. Dans un cas de traitement par la seule hydantoïne, le résultat a été excellent. L'expérience a montré que ces associations médicamenteuses à point d'attaque différent permettent d'abaisser les doses et d'obtenir des résultats meilleurs.

Résultats. — Dans 10 cas, les crises ont complètement disparu pendant une durée de temps supérieure à trois mois. Dans 15 cas concernant des crises violentes, le nombre des accès a été réduit de moitié. Une excellente action a été notée dans 21 cas, avec diminution plus ou moins durable du nombre des crises. Dans 13 cas on n'a obtenu aucun effet, l'état restant à peu près ce qu'il était avant le traitement. Dans 2 cas les accès n'ont été augmentés de nombre, la période de transition d'un traitement à l'autre ayant été exclue. Enfin, dans 7 cas, le temps d'observation a été trop réduit pour permettre de poser une estimation.

Les meilleurs résultats semblent avoir été obtenus par la 5,5 phényléthyl 3-méthylhydantoïne, avec 12 suppressions plus ou moins temporaires des crises, diminu-

tion de plus de la moitié dans 11 cas, amélioration dans 11 cas, et absence d'action dans 10 cas. Sur les 13 cas traités par le diphénylhydantoïne de soude, 4 ont été libérés des crises, 5 les ont vu diminuer de la moitié, 1 a été bien influencé, 2 n'ont eu aucun bénéfice et 1 a été aggravé. Une autre série traitée par ce même sel, mais d'une préparation différente, a donné 5 suppressions des crises, 10 diminutions de moitié, 9 améliorations, 5 échecs. Les sels calciques ont donné 2 disparitions des crises, 3 diminutions de moitié, 10 bons résultats, 7 échecs. La 5,5 diphénylhydantoïne a donné 3 suppressions des crises, 2 diminutions de moitié, 5 bonnes influences.

Chez un certain nombre de malades le médicament a dû être changé en cours de traitement. Les diverses préparations ont paru d'activité très similaire pour un malade donné. En particulier la tolérance gastrique et le pouvoir de résorption paraissent très comparables. Le sel sodique a été bien toléré parce que présenté en capsules, ne se résorbant que dans le grêle. Lorsqu'on a utilisé ce produit en tablettes, on a régulièrement observé des troubles gastriques et des variations de résorption.

Le traitement hydantoïque a depuis été conduit chez un certain nombre de malades ambulatoires, dont l'observation clinique n'a pu être aussi minutieuse que chez les hospitalisés. Cependant en gros les résultats sont les mêmes. L'action du produit paraît être indépendante de l'âge du malade. Même dans les cas étiquetés « rebelles » il a été possible d'obtenir de bons résultats.

Des 9 cas dans lesquels le traitement a amené une sédation prolongée, 5 étaient des épilepsies essentielles et des 4 autres, 2 étaient des épilepsies symptomatiques après traumatismes obstétricaux, un par malformation cérébrale et un par traumatisme cranien. Parmi les 13 cas réfractaires à l'hydantoïne, 9 étaient des épilepsies

essentielles, les 4 autres concernaient des manifestations épileptiques à la suite de traumatismes obstétricaux, troubles du métabolisme calcique, troubles endocriniens.

Dans certains cas, les dérivés hydantoïniens ont eu une action véritablement spécifique. Ce sont surtout des cas « barbitus-sensibles », chez lesquels de petites doses de barbituriques provoquent déjà de l'adynamie, de l'hypotension, et aussi certaines formes de « petit-mal » et d'épilepsies d'origine traumatique.

L'hydantoïne a un mode d'action totalement différent de celui du luminal. Une association de ces deux spasmodiques amène une véritable *potentialisation* de leurs effets, une *synergie* que certains produits ont d'ailleurs cherché à réaliser. Mais dans de nombreux cas ce n'est que par tâtonnement qu'on est arrivé à fixer les doses des médicaments respectifs, le traitement par l'hydantoïne bénéficiant d'une légère médication bromurée maintenant un taux sérique de brome entre 0,10 et 0,15.

Certains auteurs ont montré que la diphénylhydantoïne n'avait aucune action hypnotique, ce qui permettait à des malades déjà affaiblis par la maladie de réagir favorablement au traitement, et de perdre leur torpeur. Certains cas d'épilepsies graves invétérées, ont donc eu leur traitement par luminal remplacé par les dérivés d'hydantoïne. La plupart des malades sont en effet sortis de leur torpeur, leurs gestes se sont accélérés, tandis que la démence pouvait beaucoup s'améliorer. Cependant les capacités psychiques ne se sont pas accrues, tandis que la vitesse de réaction et l'initiative de ces malades augmentaient nettement. Cet effet a surtout été net dans les épilepsies traumatiques avec troubles végétatifs généraux, hypotension artérielle et rachidienne, réagissant au luminal par de la somnolence, de la fatigue, des vertiges et même des absences. Une amélioration de la

réactivité psychique et physique est un gros bénéfice pour la capacité de travail du malade.

Par contre, dans certains cas d'atteintes affectives, la vitalité accrue amenée par le traitement à l'hydantoïne a accentué les troubles, et le médicament a dû être supprimé. Ces états d'excitation ne doivent pas être considérés comme des manifestations toxiques ou une action directe du médicament, bien que cliniquement il soit difficile de faire la distinction.

Complications. — Des complications ont été observées dans 15 des 67 cas traités. La plus fréquente a été une certaine apathie, apparaissant en deux ou trois semaines de traitement, et disparaissant progressivement en un mois sans modifications de la posologie. Cette somnolence peut être évitée si la transition entre l'ancienne thérapeutique et l'introduction de l'hydantoïne se fait très progressivement. A ce moment il est possible de donner des doses élevées d'hydantoïne et des quantités relativement fortes de luminal. Pendant cette période de *surdose temporaire* peuvent survenir des étourdissements légers, des phénomènes d'ataxie, un tremblement fin, mais un abaissement des doses de barbiturique ou d'hydantoïne fait disparaître ces manifestations. Subjectivement on peut noter un certain état d'angoisse. Les malades se plaignent de confusion mentale, d'obscurité dans la pensée, d'une sensation d'ébriété. On a signalé de la céphalée.

Dans la présente série, il n'a pas été observé de stomatite, gingivite, ni de signes oculaires, en particulier pas de diplopie. Par contre, dans 5 cas sont apparus des symptômes psychiques, excitation, hallucinations visuelles et auditives, confusion, avec agitation motrice pouvant aller jusqu'à la myoclonie, avec vertiges, ataxie et tremblement. Ces manifestations ont pu apparaître après

une dose modérée, telle que 0 gr. 3 par jour, et même en deçà. Il ne peut s'agir que d'une sensibilité particulière qui disparut d'ailleurs rapidement dès l'abaissement des doses. L'hypothèse d'une véritable allergie est d'autant plus plausible que dans un des cas les plus graves l'altération psychique s'associa à un exanthème.

Cette réaction cutanée a été notée dans trois autres cas environ 10 jours après le début du traitement, sous forme de taches pseudo-morbilleuses et atteintes des muqueuses labiales et palpébrales, fièvre élevée et altération légère de l'état général. Dans un des cas l'éruption avait un caractère urticarien. L'injection intra-veineuse de calcium et l'interruption du traitement ont fait disparaître ce syndrome en quelques jours. Pendant l'exanthème, il existait une certaine leucocytose à 10-14.000 avec déviation à gauche de la formule d'Arnhet, éosinophilie légère atteignant 8 % et élévation de la sédimentation globulaire : 30 mm. dans les premières heures.

La morbidité des malades ainsi traités n'a pas été aggravée par rapport à celle des autres hospitalisés.

Les deux décès survenus au cours du traitement ont pu être attribués l'un à un cancer du rein avec métastases cérébrales, l'autre à une tuberculose généralisée avec foyers péritonéaux, intestinaux, pleuraux et pulmonaires. Dans le premier cas existait une dégénérescence graisseuse du foie, mais cette malade était atteinte depuis des années d'une anémie pernicieuse chronique, et avait été intensivement traitée pour son épilepsie ancienne et invétérée.

Ni l'autopsie des sujets décédés en cours de traitement, ni l'observation des autres épileptiques, ne permettent donc de conclure à une action néfaste du traitement par les dérivés de l'hydantoïne. En particulier on n'a trouvé aucun signe permettant de supposer qu'il existait un déficit en vitamine C. Les affections tuberculeuses,

les stomatites, n'ont pas été augmentées chez les sujets traités par rapport aux autres malades.

La question de la posologie est délicate et ne peut être tranchée qu'empiriquement, pour chaque malade traité. Dans l'ensemble, la dose de 0 gr. 2 a paru peu active; à 0 gr. 3 on obtient une action intéressante avec un minimum d'effets toxiques. En élevant encore la dose, on obtient une action spasmodique plus intense, mais on risque d'amener des phénomènes d'intolérance. Le sel calcique d'hytanoïne nécessite en général de fortes doses et semble moins toxique que les autres préparations. Mais il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une action spécifique du calcium, ou si la liaison calcique amène un retard et une limitation de la résorption. Cette préparation a été inactive à 0 gr. 2, active dans 2 cas à 0 gr. 4, inactive à cette dose dans 6 cas, et a provoqué des phénomènes d'intolérance dans un cas traité à 0 gr. 4 par jour. Enfin elle a été active dans 3 cas à 0 gr. 6 et inactive à cette dose dans un cas.

Les sels sodiques ont donné de bons effets dans 4 cas à 0 gr. 2, 15 cas à 0 gr. 3, et 8 cas à 0 gr. 4, 3 cas à 0 gr. 6. Ils ont été inactifs dans 5 cas à 0 gr. 2, dans 6 cas à 0 gr. 3; dans 2 cas à 0 gr. 4. Des phénomènes toxiques sont apparus 2 fois à 0 gr. 3 et 3 fois à 0 gr. 4.

Enfin la 5,5 diphenylhydantoïne a été active dans 1 cas à la dose de 0 gr. 2; dans 4 cas à 0 gr. 3, et dans 2 cas à 0 gr. 4; elle a été inefficace dans 3 cas à 0 gr. 2; dans 1 cas à 0 gr. 3; dans 1 cas à 0 gr. 3; dans 1 cas elle a provoqué des symptômes d'intolérance à 0 gr. 3 et dans un autre cas à 0 gr. 4.

CHAPITRE V

ETUDE HEMATOLOGIQUE DES MALADES SOU MIS AU TRAITEMENT PAR LES DERIVES DE LA DIPHENYLHYDANTOINE

La littérature ayant signalé au cours du traitement par les dérivés de l'hydantoïne des altérations des fonctions hématopoïétiques, BOLLER a déterminé chaque mois chez ses malades le chiffre érythrocytaire, le taux d'hémoglobine, l'index de coloration, le chiffre leucocytaire, le compte différentiel des différents éléments du sang, la sédimentation globulaire, le quotient globuline/albumine. De plus, certains constituants du sang, calcium, potassium, sucre et azote résiduel ont été étudiés.

Ces derniers examens chimiques ont beaucoup varié d'un sujet à l'autre; cependant ils sont toujours demeurés dans les limites normales. Lorsqu'un chiffre anormal a été trouvé, il a toujours pu être rapporté à une cause clinique évidente, et la médication n'a pu être mise en cause. Ces perturbations métaboliques pré-existantes n'ont pas paru influencées par le traitement.

Par contre, des modifications hématologiques ont été assez constantes pour pouvoir être mises en rapport avec le traitement. Il s'est agi en particulier de l'augmentation du chiffre relatif des monocytes et d'une diminution de

la viscosité sanguine. Dans quelques cas un certain degré d'éosinophilie est apparu dès les premières semaines. Mais cette modification sanguine n'a pas eu de retentissement clinique.

En calculant l'ensemble des résultats obtenus et les moyennes qu'ils donnent, compte tenu de l'erreur de probabilité, on trouve les chiffres suivants :

Réfraction : avant le traitement, 62; du 1^{er} au 11^e mois, 61; et 60 au 12^e mois.

Viscosité : avant le traitement, 1,80, et 1,75 par la suite.

Taux de globuline : avant le traitement, 30; au premier mois, 30; 32 au 2^e et au 3^e mois, 34 au 6^e et au 12^e mois.

Taux d'hémoglobine : 90 avant le traitement et pendant les 3 premiers mois, 92 au 6^e, 88 au 12^e.

Erythrocytes : 5 millions avant le traitement et jusqu'au 6^e mois; 4,75 au 12^e mois suivant.

Leucocytes : 6.500 avant le traitement et au bout d'un mois, 7.000 au 2^e mois, 6.500 au 3^e mois, 7.000 au 6^e mois, et 6.000 au 12^e mois.

Neutrophiles : 56 avant le traitement, 54 au 1^{er} mois, 56 au 2^e, 58 au 3^e, 56 au 6^e, 58 au 12^e.

Eosinophiles : 3 avant le traitement, 4 au 1^{er} mois, 3 au 2^e, 2 aux 3^e, 6^e et 12^e mois.

Monocytes : 8 avant le traitement, 6 au premier mois, 7 au 2^e, 6 au 3^e, au 6^e et au 12^e mois.

Lymphocytes : 24 avant le traitement, 28 au 1^{er} mois, 26 aux 2^e et 3^e, 28 au 6^e et 24 au 12^e mois.

Ainsi, malgré de fortes variations individuelles, il est possible d'attribuer au traitement par les dérivés d'hydanthoïne une action nette et constante sur le sang.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

I. — Le traitement de l'épilepsie, après avoir été successivement amélioré par l'introduction des bromures, puis des barbituriques, a marqué récemment un progrès considérable avec l'ère des dérivés hydantoïniques dont l'efficacité et la tolérance paraissent déjà vérifiées par un certain nombre d'observations.

II. — Les anti-épileptiques hydantoïniques renferment comme principe actif un seul de calcium ou surtout de sodium; c'est alors le diphenylhydantoïnite de soude, moins toxique que les barbituriques, et de mode d'action différent; c'est pourquoi l'association des deux produits amène une véritable potentialisation de leurs effets thérapeutiques et permet une diminution des doses respectives de chacun d'entre eux. Le sevrage du barbiturique, sevrage d'ailleurs incomplet, puisque de petites doses sont conservées, doit être très progressif, sous peine de provoquer une aggravation de la comitialité. L'association avec les bromures est également avantageuse. Cependant les cas traités par les seuls dérivés hydantoïniques, à l'exclusion de toute autre médication spasmodique, ont également pu être bien influencés.

III. — L'efficacité des préparations hydantoïniques

n'est cependant pas absolument constante. L'ensemble des résultats publiés permet d'apprécier l'action du traitement comme suit : dans 15 % des cas, suppression plus ou moins durable, en tout cas supérieure à trois mois, des crises comitiales; dans 20 % des cas, réduction de moitié du nombre des accès; dans 30 % des cas, diminution plus ou moins durable et importante du nombre de crises. Dans 25 % des cas, aucun effet; enfin, dans 3 % des cas, aggravation, d'ailleurs difficilement imputable au traitement; cette catégorie devra plutôt être considérée comme se rattachant au groupe des échecs.

IV. — Il paraît difficile de déterminer des nuances dans l'efficacité des diverses préparations: lorsque celles-ci, pour une raison d'ordre matériel, ont dû être changées en cours de traitement, il a paru que leur action respective restait sensiblement la même pour un malade donné : celui-ci importe plus que le médicament dans la réussite du traitement.

V. — Ce fait est encore mis en évidence par les phénomènes d'intolérance qui apparaissent parfois après des doses bien inférieures à la moyenne. On a signalé des accidents buccaux, stomatites, gingivites, qu'on a attribuées à une ascorbémie. Des manifestations psychiques, une réaction cutanée, des troubles gastro-intestinaux, ont été également décrits. Des modifications hématologiques, plus constantes, n'ont pas de traduction clinique inquiétante : monocytose, éosinophilie, augmentation de la viscosité sanguine.

VI. — Au point de vue des indications, on tentera ce traitement chez les épileptiques « barbituro-sensibles », dans certaines formes de « petit-mal » et d'épilepsies d'origine traumatique. Les contre-indications seront les atteintes affectives qui risquent d'être aggravées du fait de la vitalité accrue conférée par les dérivés hydantoï-

niques, et qui bénéficient du certain degré de torpeur qu'amènent les barbituriques.

VII. — Des diverses observations qu'il nous a été donné de rassembler, nous pouvons donc conclure que les dérivés hydantoïniques paraissent une médication anti-épileptique intéressante, susceptible de donner des résultats dans un certain nombre de cas échappant aux thérapeutiques habituelles. Mais cette méthode réclame une grande finesse posologique et une surveillance clinique régulière si l'on veut en tirer le maximum d'effet et éviter les accidents inhérents à toute médication active.

Vu, le Doyen :
A. BAUDOUIN.

Vu, le Président de Thèse :
H. BENARD.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY.

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

- BAILLEY (D.). — *Lancet*, 1939, 6.050, p. 363.
- BAUDOIN. — *Bull. Acad. Méd.*, III, p. 125, p. 239-242, 1941.
- BERGOUGNAN. — *Soc. Méd. Chir. Bordeaux*, janvier 1942.
- BLAIR, DONALD. — *Lancet*, 6.076, 10 février 1940, p. 269.
— *Lancet*, 6.081, 16 mars 1940, p. 251.
- BOLLER (W.). — Hydantoinkörper in der Epilepsiebehandlung.
(*Schw. Med. Woch.*, 22 mai 1943, p. 699.)
- BONAFEDE, NATHAN. — *Am. Psych. Quart.*, XIV, 603, 1940.
- BRANDENBURG. — *Med. Klin.*, 18, 3 mai 1940.
- BUTTER. — *Brit. Med. Journ.*, 23 mars 1940, p. 483.
- CAILLEAUD. — Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par le diphénylhydantoïrate de soude. (*Thèse de Paris*, 1942.)
- CALLOT. — Traitement de l'épilepsie par le diphénylhydantoïrate de soude. (*Soc. Méd. Psych.*, 22 mai 1942.)
- CHAVANY. — Traitement de l'épilepsie essentielle par la diphénylhydantoïne. (*Progrès Méd.*, 10 décembre 1942, p. 506.)
- COHEN, SHOWSTACK, MYERSON. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXIV, 10 février 1940, p. 480.)
- DOLTOLO, BENNET. — *Psych. Quart.*, XIV, p. 595-602, 1940.
- COOPE, BURROWS. — *Lancet*, 16 mars 1940, p. 490.
- DRAKE, HAURY, GRUBER. — *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, LXIII, 3, 1939.

- DRAKE, MILES, GRUBER et HAURY. — *Am. Journ. Pharmacol.*, LXXI, 3 mars 1941.
- FETTERMAN. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXIV, 3 février 1940, p. 396.
- GLEY. — Action de la diphényl-hydantoïne sur le système nerveux central. (*Soc. Biol.*, mars 1942, p. 307.)
- GREMEAUX. — Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par la D. P. H. S. (*Thèse de Paris*, 1943.)
- GUICHARD. — Traitement de l'épilepsie par la cure mixte barbiture-hydantoïnique. (*Soc. Méd. Lyon*, 30 juin 1942.)
- GRUBER, HAURY, DRAKE. — *Am. Journ. Pharmacol.*, LXVIII, 4, p. 433, 1940.)
- HAURY, DRAKE. — *Am. Journ. Pharmacol.*, LXVIII, I, 1940.
- JOHNSON, HIRAM. — *Am. Psych. Quart.*, XIV, p. 612-618, 1940.
- KNECHT. — Contribution à l'étude expérimentale de D. P. H. (*Thèse de Paris*, 1943.)
- KOZELKA, HINE. — *Am. J. Pharmacol.*, LXIX, 4, p. 292, 1940, p. 290.
- KNOEFEL. — *Am. Journ. Pharmacol.*, LXIX, 4, 291, 1940.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — La diphénylhydantoïne dans l'épilepsie. (*Vie Médicale*, septembre 1942, p. 122.)
- LEHOCISKY, DOBOS. — *Wien. Med. Woch.*, 1, p. 849-855, 1941.
- LENNOX. — *Journ. Am. Med. Ass.*, CXIV, 6 avril 1940, p. 14.
- LETAILLEUR. — Les médications diphényl-hydantoïniques dans l'épilepsie. Conclusions d'une expérience. (*Gaz. Méd. Fr.*, décembre 1943, p. 272.)
- MAC CARTAN, CARSON. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXIII, p. 1.997, 1939.)
- MERRITT, PUTNAM. — *Arch. Neurol.*, XXXIX, p. 1.003, 1938.
— *Am. Arch. Neurol.*, XLII, p. 1.053, 1939, et III, Congr. Intern. Neurol., Copenhague.)
- MEZEL. — *Psych. Neur. Woch.*, 1941, p. 115-117.
- PACNIEZ. — *Paris Médical*, p. 301-304, 1941.
— *Presse Médicale*, 1940, p. 295.

- PICKLES. — *Brit. Med. Journ.*, 6 avril 1940, p. 590.
- RISER, GAYRAL, GUY. — Traitement de l'épilepsie par le diphénylhydantoïmate de soude. (*Presse Médic.* 4 mars 1944, p. 67.)
- ROBINSON. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXV, 27 juillet 1940, p. 289.
- SCHAEFFER. — *Paris Méd.*, I, 1940, p. 293-298.
- STAHLI. — *Schw. Med. Woch.*, 1942, p. 100.
- STEEL, SEYMOUR. — *Lancet*, 12 août 1939, p. 367.
- THELU. — *Thèse de Paris*, 1943.
- TIFFENEAU (R.), Mlle BEAUVAILLET. — Etude pharmacodynamique de la D. P. H. et de quelques hydantoïnes disubstituées cycliques et cyclaniques et acycliques. (*Presse Méd.*, 7 août 1943.)
- WEINBERG, GOLDSTEIN. — *Am. Journ. Psych.*, XCVI, 1940.
- ZANELLO. — *Fiforma Med.*, 1941, p. 1.062-1.070.

113821